

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

No
66

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

LEPRINCE JULES-ADOLPHE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
de l'extrait hypophysaire
utilisé en obstétrique

Président de thèse : M. le Professeur COUVELAIRE

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—
1923

11

66

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

88



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1923

THÈSE

N^o

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

LEPRINCE JULES-ADOLPHE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE de l'extrait hypophysaire utilisé en obstétrique

Président de thèse : M. le Professeur COUVELAIRE

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYEN DE LA FACULTÉ : M. ROGER.

Anatomie	MM. NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie	RICHEL.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale.....	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANCON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	N....
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.....	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	MARFAN.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	JEANSELME.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	P. MARIE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	TEISSIER.
Clinique des maladies du système nerveux.....	DELBET.
Clinique des maladies contagieuses.....	LEJARS.
Clinique chirurgicale	HARTMANN.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	FAURE.
Clinique chirurgicale infantile.....	Auguste BROCA.
Clinique thérapeutique	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILLEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	DESMAREST.	LARDENNOIS.	RATHERY.
ABRAMI.	DUVOIR.	LE LORIER.	RETTERER.
ALGLAVE.	FISSINGER.	LEMIERE.	RIBIERRE.
BASSET.	GARNIER.	LEQUEUX.	ROUSSY.
BAUDOUIN.	GOUGEROT.	LEREBoullet.	ROUVIERE.
BLANCHETIERE	GRÉGOIRE.	LERI.	SCHWARTZ.
BRANCA.	GUENIOT.	LÉVY-SOLAL.	STROHL.
CAMUS.	GUILLAIN.	MATHIEU.	TANON.
CHAMPY.	HEITZ-BOYER.	METZGER.	TERRIEN.
CHEVASSU.	JOYEUX.	MOCQUOT.	TIFFENEAU.
CHIRAY.	LABBÉ (H.).	MULON.	VILLARET.
CLERC.	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC.	
DEBRÉ.	LANGLOIS.	PHILIBERT.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

A MON PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR COUVELAIRE

Nous le prions d'agréer nos respectueux
remerciements pour l'honneur qu'il nous
a fait en acceptant la présidence de cette
thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR VIGNES,
Accoucheur des Hôpitaux de Paris.

Sous l'inspiration de qui ce travail a
été fait. Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance.

A MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LILLE

INTRODUCTION

L'extrait de lobe postérieur d'Hypophyse est entré dans la thérapeutique obstétricale, il y a peu d'années seulement. Cependant il a déjà été employé à profusion, et la littérature contemporaine est riche d'un nombre imposant de publications le concernant.

Comme il arrive souvent, les premiers essais avaient été couronnés de succès : on avait espéré un moment posséder en la pituitrine un remède merveilleux. Puis des insuccès vinrent nombreux. Enfin des accidents furent signalés, particulièrement graves.

Actuellement tout le monde s'accorde à reconnaître que c'est un produit susceptible d'être dangereux, au moins quand il est mal manié.

Certains auteurs ont comparé les inconvénients de l'hypophyse à ceux de l'ergot de seigle : il leur a semblé que le produit biologique donnait des risques aussi grands que le produit végétal. Et ils ont craint que les anciens errements de l'emploi systématique de l'ergot ne se reproduisent. C'est donc systématiquement qu'ils ont aussi voulu proscrire l'hypophyse.

Pourtant rejeter aussi catégoriquement l'hypophyse est peut-être un excès, et beaucoup de cliniciens ne sont pas aussi sévères.

Il nous semble utile d'envisager l'extrait d'hypophyse, tel qu'il apparaît actuellement surtout au point de vue chimique et physiologique. Ce sont là en effet les bases de tout emploi raisonné d'un médicament quelque'il soit.

Les produits opothérapiques ont passé le stade où on les employait empiriquement.

Dès maintenant la chimie s'inquiète d'eux et isole peu à peu les principes des tissus inertes qui les accompagnent. Les *données chimiques et pharmacologiques* seront l'objet de notre premier chapitre.

Les expérimentations sont arrivées à déterminer d'une façon déjà très précise le processus par lequel l'hypophyse agit et les effets que l'on observe. Nous étudierons dans notre second chapitre les *données physiologiques et expérimentales*, et nous y ferons entrer un parallèle entre l'action de l'extrait hypophysaire et celle des autres ocytociques.

Puis nous verrons des faits cliniques; nous tâcherons de montrer, en l'illustrant par quelques observations, *ce que l'on peut attendre de l'extrait dans la pratique*.

Enfin, nous avons tenté d'établir une bibliographie assez vaste, pensant qu'il pouvait être utile de réunir les publications qui éclairent le mieux cette question complexe.

Le principe actif de l'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse

Données cliniques et pharmacologiques

L'extrait du lobe postérieur de l'hypophyse contient évidemment un ou plusieurs principes actifs.

Quels sont ces principes ?

On peut les ranger avec Gley parmi les hormones, mais c'est là une classification et non une explication.

Le rôle du chimiste pouvait apparaître secondaire jusqu'à la découverte de l'adrénaline, par Takamine. On comprit alors que l'action physiologique des sécrétions internes pouvait être attribuée à des corps chimiquement définis et reproductibles par synthèse. On pût même isoler (Kendall) la thyroxine à partir du corps thyroïde.

De nombreuses recherches dans le même sens ont été entreprises en ce qui concerne la pituitrine.

Historique

En 1913, les chimistes d'une grande firme germanique, la « Hoechst », prétendirent avoir isolé sous forme de Sulfates les quatre principes actifs : le mé-

lange de ces quatre sulfates cristallisés est appelé « Hypophysine » par Fühner, qui déclare qu'elle représente le principe actif de la glande à la fois au point de vue des effets circulatoires et respiratoires et au point de vue ocytocique.

Mais la valeur de leur découverte ne tarde pas à être contestée. En effet, Abel et Pincoffs montrent que le produit en question est un mélange d'albumoses et des principes plus ou moins actifs que contient la glande et c'est à l'histamine, retenue dans les sels ou combinée avec eux, que les auteurs américains attribuent l'activité de cette substance sur l'utérus.

Engeland et Kutscher croient isoler par l'acide phosphotungstique, un produit qui vraisemblablement contient un certain nombre des principes actifs de la glande, et qui doit peut-être ses propriétés, surtout à l'histamine.

Guggenheim tente lui aussi l'isolement de ce produit, sans parvenir toutefois à le caractériser d'une façon suffisante.

Fenger et Hull obtiennent par l'alcool à 95° à chaud sous forme d'une masse amorphe, très hygrométrique, très sensible à la dessiccation, une substance qu'ils considèrent comme un extrait assez pur. Cette substance existerait, dans l'hypophyse, combinée à une protéine; elle ne serait soluble, ni dans le chloroforme, ni dans l'alcool, ni dans l'éther, ni dans l'éther de pétrole.

H. Ward Dudley traite la glande par l'eau acidulée, puis par l'hydrate ferrique colloïdal : il obtient un filtrat sur lequel il fait agir l'alcool butylique. Le pro-

duit final est une substance qui laisse par dessiccation un résidu cristallisé : celui-ci contiendrait le principe ocytocique.

Depuis 1919, Abel et ses collaborateurs : Kubota, Nagayama, Rouillier, tentent l'extraction du principe actif de la glande par diverses méthodes. En décrivant leurs recherches, ils indiquent deux procédés : l'un donne un sel (c'est un picrate), l'autre, qu'ils déclarent préférer, consistent à faire former par le bichlorure de mercure un amalgame; celui-ci contient la presque totalité des principes actifs et est à la fois ocytocique, hypertensif, et susceptible d'agir sur le rein, tandis que le filtrat contiendra les principes hypotenseurs et présentera un pouvoir ocytocique mille fois moins élevé que celui du précipité.

Le pouvoir actif de cet amalgame est d'ailleurs peu durable : il décroît assez vite dans les jours qui suivent sa formation.

En résumé les recherches n'ont pas abouti encore à un résultat qui soit vraiment probant : les méthodes sont multiples, très ingénieuses souvent, mais aucune d'entre elles n'a encore pu réunir l'unanimité des suffrages.

Les extraits ainsi obtenus présentent des qualités biologiques très comparables cependant, et on doit en conclure qu'ils contiennent bien le ou les principes actifs.

Sur l'existence d'un seul ou de plusieurs principes, l'accord n'est pas fait, non plus. On a tendance à admettre, s'ils sont multiples, que l'un d'entre eux au

moins est prépondérant : mais de même que pour l'ovaire et le corps thyroïde, il est très vraisemblable que le contenu hypophysaire est un complexe.

Nous n'avons pas parlé du lobe antérieur de la glande : c'est que celui-ci ne permet de préparer aucun extrait qui ne soit doué de propriétés physiologiques nous intéressant. Nous noterons cependant que certains auteurs ont cru pouvoir démontrer que ce lobe antérieur sécrète une substance qui est entraînée dans le lobe postérieur. Cette substance serait elle-même un corps très voisin de l'adrénaline.

Constitution chimique de l'Extrait.

Quelle est donc la matière de ce principe actif ?

Il existe un corps bien connu en biochimie, qui est l'histamine, et dont nous sommes amenés à parler un peu longuement.

Qu'est-ce donc que l'histamine ?

Chimie de l'Histamine.

L'histamine est une amine, imidazoléthylamine, qui correspond à un acide aminé : l'histidine, dont elle provient par décarboxylation.

l'histidine :



(COOH étant le groupe carboxylique)

donnera :



Présence de l'histamine.

Elle existe constamment comme produit de la putréfaction intestinale et peut même exister dans certains aliments : aliments d'origine animale essentiellement, mais aussi dans certains produits végétaux.

Sa présence dans la glande a été et est encore discutée avec âpreté.

Pour Abel et ses élèves elle y figure à titre d'élément constant (1) : on la trouve dans les préparations fraîches, on la trouve surtout dans les préparations anciennes qui s'enrichissent en vieillissant.

Ce dernier fait a amené certains auteurs (Hanke et Koessler) à soutenir qu'elle n'existe pas normalement mais seulement à titre de produit de putréfaction.

D'autres (Jackson et Mills) en reconnaissent la présence habituelle, en quantité variable dans les préparations commerciales, mais nient également qu'elle soit un constituant normal de l'hypophyse.

Biologie de l'histamine.

L'histamine est peut-être capable de jouer un rôle chez le vivant, comme l'affirment Abel et Kubota : elle aiderait à la digestion en faisant contracter la

(1) Abel et Nagayama pensent que, à côté de l'histamine, il existe aussi dans la glande une substance très voisine de l'histamine, mais qui s'en distingue cependant. Celle-ci serait en effet insoluble dans le chloroforme, comme l'histamine, mais, par contre, elle serait soluble dans l'alcool.

De plus elle donnerait la réaction de Pauly, mais non la réaction du Biuret.

tunique musculaire du tube digestif et en faisant dilater les capillaires des villosités intestinales. Expérimentalement elle agit en effet avant tout en faisant contracter les fibres lisses.

Laissant de côté son action sur la circulation, occupons-nous des effets qu'elle produit sur l'utérus. Cow soutient que l'utérus de souris et de cobaye se distend par l'action de l'histamine, mais ce n'est pas là l'opinion habituelle.

Guggenheim constate l'effet de relâchement en expérimentant sur l'utérus du rat.

Abel et Macht montrent que, à faible dose, elle fait contracter l'utérus du cobaye, à forte dose elle le relâche. Toutefois, en ce qui concerne le rat, les résultats obtenus ne sont pas aussi démonstratifs.

Jackson et Mills lui reconnaissent le même pouvoir; contrairement à la plupart des auteurs, ils pensent que c'est par l'intermédiaire du système nerveux et non par action directe sur le muscle qu'elle produit ces effets.

Quoiqu'il en soit, la presque totalité des auteurs s'accordent à admettre qu'elle provoque les contractions utérines. Or ce rôle est parfaitement comparable à celui que joue, comme nous le verrons plus loin, l'extrait pituitaire.

Est-ce à dire qu'on puisse les assimiler ?

Considérer en effet que son rôle ocytocique, l'extrait pituitaire le doit à l'histamine était une déduction logique, d'autant plus que l'on cherchait en vain un corps chimiquement défini dans les différents produits

plus ou moins purs obtenus, comme nous l'avons dit à partir de la glande. Une objection s'élevait bien sur le terrain physiologique, à propos de l'action sur la circulation, mais elle n'était pas insurmontable.

L'affirmation de cette identité fut faite en particulier par Abel, qui, dans différentes publications, soutenait, par de nombreux arguments, cette théorie. Disons cependant dès maintenant, que, devant les difficultés multiples et les contradictions impressionnantes, il semble actuellement moins formel et que son dernier travail est une démonstration de la différence potentielle qui existe entre l'histamine et l'extrait hypophysaire.

Voyons comment se pose la question au point de vue chimique et au point de vue physiologique.

Comparaison de la pituitrine et de l'histamine.

M. Yutaka Saïto donne un certain nombre de caractères de l'extrait pituitaire :

- L'extrait contient 59 milligr. d'acide aminé par cc.
- L'extrait donne la réaction de l'histidine de Pauly.
- Après traitement par l'acide phosphotungstique, le filtrat présente encore, mais à un moindre degré, l'action sur l'utérus du cobaye et sur la pression artérielle du chat.
- Après ébullition en solution alcoolique faible, l'effet hypertenseur disparaît, l'effet hypotenseur et l'effet ocytocique persistent.
- Après traitement par l'acide trichloracétique, et

extractions multiples au chloroforme, l'effet hypertenseur et l'effet sur l'utérus persistent seuls.

— Par extractions répétées par l'alcool amylique à partir de la glande on obtient une solution qui prend les caractères de l'histamine (1).

M. Ward Dudley fait une comparaison de la pituitrine et de l'histamine au point de vue physico-chimique.

Seule l'extraction par l'alcool butylique à partir d'une solution alcaline est également facile pour les deux produits : mais à partir d'une solution acide (HCl) elle est facile et rapide pour la pituitrine, très lente pour l'histamine.

La pituitrine est facilement détruite par la soude, par la trypsine; l'histamine ne l'est pas.

La pituitrine est soluble dans le chloroforme bouillant, l'histamine est insoluble (2).

Dale et Dudley, dans un travail plus récent, disent que : le principe hypertenseur et ocytotique de la pituitrine est détruit par l'ébullition en solution acidifiée à 1/2 pour cent par l'acide chlorhydrique.

L'action ocytotique se réduit des 4/5^e de sa puissance initiale après 30 minutes d'ébullition : ce qui en reste

(1) Cet auteur conclut que le principe actif n'est pas de l'adrénaline mais une substance voisine. D'ailleurs, il a obtenu un effet absolument comparable à celui de l'extrait pituitaire en injectant par voie veineuse 5 cc. d'un mélange à parties égales d'histamine et d'adrénaline au millième.

(2) Dudley conclut que ce sont deux substances voisines, mais non identiques.

subit encore une décroissance lente, mais après six heures d'ébullition, elle n'est plus que la 200^e partie de sa valeur du début.

Le principe ocytocique est lentement détruit par l'érepsine; il ne l'est pas par la papaïne.

Ils en déduisent que si l'histamine existe dans l'extrait pituitaire, elle y est en quantité si minime que sa présence n'explique pas les propriétés de l'extrait.

Si l'on compare les deux produits *qualitativement*, leur action utérine étant de même ordre, on voit par contre leur action sur la tension artérielle s'opposer.

L'injection intra-veineuse d'hypophyse est en effet hypertensive (au moins la première injection), l'injection d'histamine produit au contraire une action dépressive très marquée chez la plupart des animaux de laboratoire.

L'action sur les bronchioles montre la même opposition; la pituitrine est sans effet, l'histamine les fait contracter.

Par son action circulatoire, l'extrait d'hypophyse ressemblerait donc plutôt à l'adrénaline; mais par ailleurs, la différence est grande : nous en reparlerons plus loin.

Quantitativement, surtout, il y a une difficulté insurmontable à considérer l'histamine comme le principe actif.

Les auteurs américains déjà cités, Abel et Rouiller, ont en effet préparé simultanément, à partir de l'hypophyse et à partir de l'histamine, un même sel (picrate).

Ils avaient soin d'enlever par le chloroforme pur, toute trace d'histamine de leur extrait pituitaire. Or le sel de l'extrait présente dans ces conditions, en solution à un pour deux millions, un pouvoir encore supérieur au sel d'histamine, pris en quantité égale, mais dilué à un pour deux cent mille. Et il est probable qu'ils n'ont pu éliminer une certaine quantité de matières inertes associées à leur principe hypophysaire, ce qui les amène à penser que ce dernier possède une action au moins 40 fois plus puissante que celle de l'histamine.

Ils évaluent la quantité de principe actif contenu dans l'hypophyse de bœuf (qui pèse environ 4 gr.) à un peu moins de 2 milligrammes.

Donc, l'explication du pouvoir de l'extrait pituitaire par l'histamine, pour tentante qu'elle soit, est loin d'être démontrée : la tendance actuelle semble bien plutôt être de les distinguer.

Mais alors, quelle est la constitution chimique du principe actif ? Des recherches nouvelles le détermineront sans doute.

Dosage des différentes préparations d'hypophyse.

Pour comparer les résultats, pour être sûr en clinique d'agir de façon comparable, il serait nécessaire de connaître exactement le dosage de la préparation qu'on utilise, et être sûr que cette préparation est toujours identique à elle-même

C'est une question difficile à régler car les préparations commerciales sont d'une extrême variabilité.

Des auteurs allemands, Trendelenburg et Borgmann, ont essayé sur l'utérus des extraits frais, préparés à partir de un gramme de glande; puis ils ont comparé leur préparation avec différents extraits de commerce: pour les doser, ils recherchaient la quantité d'histamine nécessaire pour obtenir le même résultat. Les extraits commerciaux avaient un pouvoir représentant de $2/10^e$ de milligramme à 8 milligrammes d'histamine. Leur préparation à eux représentait 17 centigrammes. On comprend qu'avec une telle variété il soit difficile d'obtenir des résultats constants.

Tate montre qu'il y a dans cette façon de faire des causes d'erreurs, tenant au liquide dans lequel on immerge le fragment d'utérus destiné à faire l'étalonnage. En effet, il suffit de faire varier dans ce liquide la quantité de Potassium ou de Calcium pour obtenir des résultats très différents, la quantité d'histamine restant la même.

Stern et Peyrot n'admettent aucunement le procédé de Trendelenburg qui ne donne aucune garantie.

Le fait reste donc que la standardisation des préparations d'hypophyse est très difficile à réaliser et qu'on ne peut, dans l'état actuel des choses, faire de comparaisons précises entre les différents produits mis à la disposition du public.

Données physiologiques et expérimentales

MODE D'ACTION DE L'EXTRAIT D'HYPOPHYSE

Moyens d'étude.

Pour étudier l'effet de l'extrait pituitaire, on peut expérimenter *in vivo* ou *in vitro*.

In vitro, l'immersion d'un fragment d'utérus dans un liquide physiologique ou dans le sérum de Ringer, auquel on ajoute un peu d'extrait d'hypophyse permettra de noter les réactions du muscle utérin : celles-ci pourraient être inscrites directement. On pourra même isoler, si l'on veut, le muscle longitudinal et le muscle circulaire, à la manière d'Ogata. On tire de ce procédé d'excellents renseignements pour le dosage des substances employées.

Mais ce sont les expériences *in vivo* qui seront naturellement les plus démonstratives. Ces expériences ont été pratiquées en grande série sur tous les animaux de laboratoire.

La voie d'introduction dans l'organisme peut être la voie intra-veineuse : les effets apparaîtront alors très rapidement, immédiatement après l'injection. Quand on emploie la voie hypodermique, et la voie digestive surtout, l'action est bien entendu plus longue à se manifester.

Les effets observés sont un peu différents d'une espèce à l'autre, et les résultats obtenus, si intéressants soient-ils, ne peuvent malheureusement pas être comparés à ce qui se passe chez la femme. On peut, chez cette dernière, expérimenter sans trop de risques, à

condition d'être prudent dans les doses de produit utilisé.

On a à sa disposition deux moyens : l'hystéroggraphie externe dont M. le Professeur Fabre a tiré d'excellents résultats : elle donne des renseignements très précis au point de vue des contractions utérines, mais son principal défaut est qu'elle ne peut guère renseigner sur le tonus utérin.

L'hystéroggraphie interne demande de grandes précautions, le ballon intra-utérin pouvant être une source d'accidents mécaniques et surtout infectieux. Elle présente de plus l'inconvénient de provoquer par la présence du ballon, des réflexes qui peuvent augmenter le tonus et la contraction normale; toutefois, ce reproche n'a pas une valeur absolue (1), et l'hystéroggraphie interne reste le moyen d'étude le plus précis.

Mécanisme.

L'extrait agit-il directement sur les muscles ou seulement par l'intermédiaire du système nerveux ?

Le système nerveux central n'est certainement pas en cause.

Dans son livre sur les glandes endocrines, Schafer admet que l'extrait agit en excitant directement la substance contractile (2).

(1) Il suffit en effet de dépasser l'excitation initiale due au ballon et de ne pas continuer l'expérience trop longtemps.

(2) Les expérimentations in vitro sur un fragment utérin détaché de ses nerfs prouvent bien la possibilité d'une action s'exerçant directement sur le muscle.

Dale, cité dans le même livre, considère cette action, non pas comme une excitation directe de la substance contractile, mais comme une sensibilisation aux excitations normales de la fibre utérine. Le fait, en tout cas, c'est que les organes innervés par le sympathique ne sont pas excités d'une façon élective (ce qui est le cas pour l'adrénaline).

Frank Hochwart et Frolich montrent eux aussi qu'il y a excitation dans le territoire innervé par le nerf pelvien (système autonome), tandis que l'on n'observe rien dans le domaine du nerf hypogastrique (système sympathique). L'excitabilité du vague n'est pas modifiée. On peut noter d'ailleurs que l'action vasculaire de l'adrénaline qui a été précédée d'une injection d'hypophyse, est accrue et qu'il y a une sensibilisation à l'effet de l'adrénaline par la première injection faite.

LES EFFETS OBSERVÉS

Des très nombreuses expérimentations, qui ont été pratiquées, il résulte que les muscles lisses en général sont sensibles à l'action de l'extrait hypophysaire : parmi eux, il semble bien que l'utérus est celui dont la réaction est le plus facilement observée (correspondant à une dose très faible d'extrait); après lui viennent par ordre de sensibilité à l'extrait : l'œsophage, l'estomac, la vessie, l'intestin, les muscles des parois vasculaires.

Quel est le sens de cette réaction ?

MM. Parisot et Mathieu ont montré que, in vitro

comme *in vivo*, il existe un sens constant de la réaction à l'hypophyse, utilisée à *dose faible* (1). Cette réaction se caractérise par :

- l'augmentation du tonus normal;
- l'apparition de contractions fondamentales, si elles n'existaient pas encore; leur augmentation, en intensité et en nombre, si elles existaient déjà;
- une tendance de ces contractions à devenir rythmiques.

Comment agissent les doses plus fortes ?

En augmentant les doses, les mêmes auteurs ont trouvé que, *in vitro*, on pouvait obtenir un effet contraire au précédent : hypotonicité, diminution ou espacement ou disparition des contractions.

Mais, *in vivo*, jamais l'effet contraire n'a été obtenu, à moins d'atteindre des doses toxiques.

Pratiquement, chez la femme, quand l'hypophyse agit, on observe un renforcement progressif de l'effet.

Action des doses successives.

L'effet des doses faibles ne persiste jamais un temps très long : il diminue rapidement (2).

(1) Pour obtenir ces résultats, la dose faible, que les auteurs appellent dose liminaire, doit chez la femme ne pas être inférieure à un quart, et même mieux à un tiers de centimètre cube des préparations commerciales courantes. Au-dessous d'un quart de centimètre cube, il ne semble pas que l'on obtienne d'effet appréciable.

(2) Dans l'usage courant, cet effet semble ne pas se prolonger.

En expérimentant in vitro, si l'on augmente les doses, on arrive par concentration croissante, au même effet inhibiteur que dans le cas des doses fortes.

In vivo, l'effet se reproduit indéfiniment, mais s'atténue progressivement.

Variabilité des effets.

Dans l'expérimentation, les grands facteurs de variation sont :

Les espèces animales considérées;

Les différentes préparations employées;

L'état local du muscle étudié (état de la circulation locale en particulier).

Or ceci est vrai pour tous les muscles comme pour l'utérus, et on comprend que, cliniquement, les variations observées ne s'étendent pas qu'à l'utérus, mais à tous les autres systèmes musculaires lisses sur lesquels l'hypophyse peut agir.

ESSAI D'INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS DANS LEURS RAPPORTS AVEC LA PHYSIOLOGIE DE L'UTÉRUS

Envisageons le tonus utérin en période de travail. Il présente essentiellement deux propriétés : le tonus et la contraction.

Le tonus est un état permanent (qui existe d'ailleurs

ger plus de deux heures, souvent même beaucoup moins longtemps.

Il semble donc que cet effet soit moins durable que celui de l'ergot.

dans tous les muscles) mais qui n'est pas une quantité égale. Sur les tracés, il s'inscrit sous forme d'une ligne dont le niveau varie; quand cette ligne tonique devient très élevée, c'est la contracture.

La contraction utérine est l'élément qui attire le plus l'attention, car elle se manifeste par la douleur et est bien plus facile à apprécier cliniquement et graphiquement que le tonus.

Au point de vue expérimental, c'est donc surtout la contraction utérine qui a été observée. Des tracés ont été publiés par de très nombreux auteurs : ils sont dans l'ensemble comparables. Les contractions se montrent très vite modifiées : leur durée est plus grande, leur hauteur s'accroît de façon variable mais presque toujours assez considérable, enfin l'intervalle tend à diminuer entre les douleurs : telle est la constatation à peu près indiscutée.

Mais certains auteurs se sont appliqués à étudier aussi le tonus. C'est le cas de Gunn, de Rucker. Les tracés de ces derniers montrent simultanément l'élévation de ce tonus et la hauteur plus grande des contractions.

Toutefois l'élévation du tonus ne peut pas s'exagérer considérablement sans que les contractions en souffrent.

M. Vignes écrit en effet, dans un travail sur la contraction utérine : « L'étude de la contraction montre qu'il existe un état optimum de tonus : au-dessous le muscle n'a pas assez d'énergie pour se contracter; au-

dessus (hypertonie) il n'y a plus de jeu pour produire des oscillations cloniques ».

On comprend donc que l'effet de l'extrait, en exagérant les deux éléments : tonus et contractions, est dans l'impossibilité de modifier les rapports préexistants entre eux; et si le tonus trop élevé permettait avant l'injection d'hypophyse, des contractions encore appréciables, lorsque le tonus s'élève, les contractions vont avoir tendance à disparaître. On aura réalisé la contracture, sans profit, mais non sans danger. C'est évidemment à ce mécanisme qu'il faut attribuer les « contractions » longues de 30 à 45 minutes somme en rapportent Gardlund, Rucker et Haskell.

ASSOCIATION DE L'HYPOPHYSE AVEC D'AUTRES PRODUITS MÉDICAMENTEUX

Toutes les combinaisons peuvent être tentées. Nous citerons surtout les associations avec des calmants qui pourraient avoir l'avantage de corriger la tendance tétanisante : chloroforme ou morphine, comme le propose Hingston.

Nous citerons aussi l'association avec la quinine : celle-ci (Browne et Ballantyne) sensibiliserait la fibre utérine à l'action de l'hypophyse.

COMPARAISONS DE L'EXTRAIT HYPOPHYSIAIRE AVEC CERTAINS AUTRES OCYTICIQUES

Les ocytociques vrais et surtout les produits considérés comme tels sont innombrables. Cependant un petit nombre d'entre eux retiendront notre attention.

Rucker, dans un rapport récent sur les ecboliques communs, envisage à côté de l'extrait hypophysaire : la quinine, l'adrénaline, la strychnine, la scopolamine, l'hyoscine et l'ergot. Il ne parle pas de la *pilocarpine*.

Celle-ci (1) a cependant trouvé, à Lyon surtout, des partisans : pour certains auteurs, Fabre et ses élèves particulièrement, son pouvoir ocytocique n'est pas négligeable. Son action est d'ailleurs encore mal connue et mal réglée — (sans doute agit-elle par l'intermédiaire du système nerveux), — elle a l'inconvénient de provoquer des nausées, des vomissements et des sueurs. C'est surtout pour la mise en train du travail qu'ont voulu l'utiliser Fabre, Commandeur, Astier. Employée seule, les résultats furent médiocres : ils durent l'associer à l'hypophyse ou à l'ergot, et les résultats ainsi obtenus sont moins probants.

Les essais sur la *strychnine* semblent lui accorder un léger effet sur les contractions utérines qu'elle augmente.

Nous avons déjà parlé de l'*adrénaline*. Celle-ci ne possède pas sur l'utérus une action expérimentale bien constante. Elle relâche l'utérus chez le rat. Chez la chatte pleine, l'utérus se contracte, chez la chatte qui n'est pas pleine, il se relâche. Cependant chez le cobaye, la lapine et la plupart des autres animaux de

(1) La *pilocarpine* essayée *in vitro* donne quelquefois seulement une élévation des contractions ou bien en même temps que celle-ci, une augmentation du tonus (expérimentation sur le lapin).

laboratoire, on observe en général les contractions (1). Chez la femme, l'effet de l'adrénaline au point de vue utérin n'est pas très démonstratif : sans doute elle détermine des contractions ou l'accroissement de celles-ci pendant le travail; peut-être d'ailleurs son action porte-t-elle plutôt sur le tonus utérin que sur les contractions, ce qui s'expliquerait par ses affinités pour le système sympathique.

La *scopolamine*, l'*hyoscine* qui sont en général considérées surtout comme des antispasmodiques, agiraient cependant en donnant une légère augmentation des contractions.

La *quinine* est un produit dont l'action est très discutée, surtout actuellement. Classiquement elle est un ocytocique, faible d'ailleurs, mais capable d'être utilisée d'autant plus facilement qu'elle n'est pas dangereuse.

Dans les expérimentations sur les animaux, le renforcement de la contraction utérine est assez constant. Il semble qu'elle agisse directement sur le muscle, sans l'intermédiaire du système nerveux. Chez la femme, le renforcement des contractions est loin d'être constant, et même l'effet inhibiteur est quelquefois observé. Elle pourrait même agir utilement dans un sens très différent de celui qu'on lui attribuait antérieurement. M. Vignes dit en effet : « J'ai l'impression que la quinine, aux doses courantes, accélère l'accou-

(1) Pour Ogata, cette action porterait d'une façon élective sur le muscle longitudinal, et influencerait moins le muscle circulaire.

chement en combattant la contracture utérine. Les derniers cas où j'ai observé des succès de la quinine, étaient ceux de femmes dont le travail ne progressait pas, qui avaient des douleurs faibles et des intervalles douloureux. Or, sous l'influence de la quinine, les douleurs devenaient plus violentes et plus rapprochées, alors que les intervalles devenaient indolents. Il ne s'agit là d'ailleurs que d'une impression, qui appelle la vérification clinique et expérimentale; mais je ne serais pas étonné que ces faits se traduisent graphiquement par un dénivellement : baisse du tonus, ascension du clocher de contraction ».

Il semble donc que son rôle soit tout l'opposé de celui de l'extrait hypophysaire : l'association des deux produits n'aurait pas alors la signification que leur attribuent Ballantyne et Browne (sensibilisation par la quinine).

Nous formulerons même l'hypothèse suivante : la quinine, diminuant le tonus, pourrait peut-être rendre moins dangereux l'effet de l'hypophyse, celle-ci conservant son action efficace sur les contractions.

L'ergot de seigle, dont Rucker n'a obtenu aucun résultat, est cependant le produit qui mérite le plus d'être comparé à l'hypophyse.

L'ergot a eu une grande vogue. Actuellement, il est proscrit par la presque totalité des accoucheurs. Certains le conservent cependant en l'associant à la pilocarpine, d'autres (Fellner) l'associent à l'hydrastis canadensis et prétendent que ainsi, il ne risque plus de provoquer aucun accident.

Or l'action de l'ergot sur l'utérus est très voisine de celle de l'hypophyse. Si certains auteurs, tel Capuron, lui déniaient toute activité, dans la règle il agit d'une façon rapide et puissante, l'intensité étant très différente avec les diverses préparations.

Cet effet, c'est un renforcement de la contracture qui semble plus marqué que celui de l'hypophyse, mais qui surtout aboutit bien plus souvent et beaucoup plus vite à la contracture. Les dangers de souffrance fœtale, les dangers maternels sont très grands : c'est la mortalité fœtale effrayante qui a fait abandonner un produit dont on avait usé puis abusé sans mesure.

Il est intéressant de comparer les données de la chimie à celles que nous avons exposées concernant la pituitrine.

Parmi les composés de l'ergot, laissons de côté l'ergotoxine, l'ergotine. Nous trouvons : la paraoxyphényléthylamine et l'histamine. La première est une substance sympathico-mimétique qui augmente le tonus. L'histamine a été, et est encore, ainsi que nous l'avons dit, considérée par certains auteurs comme le constituant essentiel de l'hypophyse. Il n'y aurait donc pas lieu d'être surpris de retrouver cette histamine à la fois dans les deux substances.

Ce que l'on peut attendre de la pituitrine en pratique obstétricale

Depuis que la pituitrine est entrée dans le domaine pratique, les observations sont si nombreuses que nous ne publierons les nôtres, que comme illustrations des faits cliniques que nous allons passer en revue.

L'hypophyse a été employée pendant la grossesse : mais là, les recherches sont encore d'ordre purement expérimental, et nous ne nous inquièterons pas plus avant.

C'est essentiellement l'hypophyse au cours du travail que nous avons en vue. Mais nous ferons entrer parmi ces considérations l'hypophyse utilisée pour déclencher le travail et l'hypophyse employée au moment de la délivrance.

On a aussi, pendant les suites de couches, tenté de modifier l'involution utérine par ce produit.

L'HYPOPHYSE POUR DÉCLENCHER LE TRAVAIL

On a tenté d'employer l'hypophyse à cet effet c'est-à-dire essentiellement pour les accouchements préma-

turés provoqués. Nous ne voulons pas discuter ici la valeur de cette indication : ces accouchements prématurés sont de plus en plus condamnés à cause de l'effrayante mortalité infantile qu'ils déterminent.

Mais à côté de ceux-ci, rappelons qu'il existe peut-être des circonstances où les accouchements provoqués seraient indiqués sans aucun dommage pour l'enfant. Il s'agit de ces cas, encore très discutés et mal établis de façon certaine, où la grossesse se prolongeant au delà de la durée normale : c'est ce que les auteurs anglais appellent la « Post Maturity ».

Malgré tous leurs efforts, ils ont bien du mal à prouver l'existence de tels cas : mais à défaut de preuves convaincantes, ils donnent de si fortes probabilités en faveur de leur théorie, que l'on est amené ainsi facilement à les croire.

Il s'agirait assez d'enfants qui subissent un accroissement exagéré in utéro et tel que l'accouchement sera fatalement dystocique avec un bassin tout à fait normal. L'accouchement provoqué serait alors des plus justifié; mais le choix de la date sera bien difficile.

Dans ces cas, la mise en train serait peut-être plus facile.

*Que peut-on attendre de l'extrait hypophysaire
comme ecbolique ?*

C'est là évidemment une question grave, car s'il ne trouve pas grand nombre d'applications en obstétrique, un produit qui pourrait déclencher précoce-

ment le travail serait une arme bien dangereuse entre les mains des avorteurs.

Or l'expérimentation nous a appris que l'hypophyse in vitro faisait contracter un fragment de muscle utérin excisé.

In vivo, il est non moins incontestable que l'extrait détermine des contractions puissantes sur l'utérus gravide, encore loin du terme.

*Quel rapport peut-il y avoir entre ces contractions
et la mise en train du travail ?*

Une de nos observations répondra mieux que toute discussion.

B., 20 ans, domestique.

Rien à signaler du côté des antécédents personnels ou héréditaires.

Elle a été réglée à 15 ans, bien réglée (4 jours) et n'a jamais eu la moindre modification de ses règles jusqu'en décembre 1921. Le 15 décembre elle a vu un seul jour. Depuis, arrêt complet des règles.

Elle vient à Lariboisière le 5 septembre 1922. Elle présente à ce moment un utérus haut de 31 cent., le liquide est en léger excès. La tête est en bas, fixée.

Les bruits du cœur ne sont pas perçus, bien que la malade, très fruste d'ailleurs, prétende sentir remuer.

Il existe des plaques muqueuses vaginales nettes. La femme est mise au dortoir. La réaction de Bordet-Wassermann est positive. On institue le traitement.

10 septembre. — L'utérus a toujours la même hauteur. Les bruits du cœur ne sont toujours pas perçus. On peut conclure que l'enfant est mort et on décide de tenter de déterminer l'accouchement provoqué par le procédé

décrit par Astier, sans avoir recours toutefois à l'excitation directe par une bougie.

11 septembre. — La femme reçoit :

A 10 heures, un demi-centigr. de pilocarpine.

A 11 heures, un cc. d'extrait hypophysaire Choay (n° 4).

A 12 heures, un demi-centigr. de pilocarpine.

A 14 h. 30, un cc. d'extrait hypophysaire.

Dans les heures qui suivent la femme accuse des douleurs vagues dans la région lombaire surtout.

L'utérus présente des contractions qui ne diffèrent guère de celles observées dans les jours précédents.

Les phénomènes de pilocarpine manquent entièrement, ce qui n'est pas étonnant, étant donné la très faible quantité de pilocarpine (un centigr. en deux fois). Les jours suivants rien à noter : la hauteur utérine est toujours de 31 centim.

14 septembre. — On fait encore, simultanément cette fois, un centigr. de pilocarpine et un cc. d'hypophyse. On ne note absolument aucune réaction.

28 septembre. — Le travail commence, sans aucun incident digne d'être noté. L'enfant mort et macéré est un garçon pesant 3.300 gr. Le placenta pèse seulement 350 gr.

Voici donc une observation dans laquelle une femme, tout près du terme cependant, a reçu une quantité relativement élevée d'extrait hypophysaire (associée à une faible quantité de pilocarpine) sans avoir présenté de réaction appréciable.

C'est là le type de ce qui se passe quand on utilise l'hypophyse avant le travail (1). Ce produit si puissant,

(1) Sans nous étendre sur les procédés mixtes : l'association de pituitrine et de bougie (proposée par Astier dans la thèse inspirée par M. le Professeur Fabre) ou de pituitrine et

si dangereux même, est inoffensif et inactif alors que celui-ci n'est pas en train.

Sur le déclenchement de ce travail on ne sait d'ailleurs pas grand chose. Certains auteurs étrangers, constatant la longue durée des grossesses où l'enfant est anencéphale, ont été jusqu'à prétendre que l'absence de la sécrétion hypophysaire du fœtus est la cause du retard de l'accouchement : cette hypothèse est en contradiction flagrante avec les faits d'observation courante, et si l'on peut admettre que dans ce processus encore bien obscur, qu'est le déclenchement du travail, le fœtus intervient par une sécrétion interne c'est sans doute par une sécrétion autre que celle de sa glande pituitaire, à moins d'admettre que l'hypo-

de galvanisation (Volgelberger), nous citerons quelques auteurs qui ont obtenu des résultats favorables :

VOGT affirme que par des doses assez fortes, il est parvenu à provoquer l'accouchement.

ROWLAND a pu en tirer parti plusieurs fois.

BLAIR⁴ BELL fait faire matin et soir une injection pendant trois jours, mais s'il n'y a pas de résultat à ce moment il ajoute une bougie.

GALLIE et SCOTT disent avoir obtenu sur 65 cas, 55 succès en injectant de demi-heure en demi-heure 1/2 cc. d'hypophyse, jusqu'à ce que le travail commence.

WATSON, avec cette même dose d'un demi cc., obtient des succès après 6 à 10 injections.

Nous leur opposerons :

PARISOT et MATHIEU qui, expérimentant sur la cobaye pleine, avant terme, n'ont obtenu que des contractions inefficaces.

ADAER, BUBIS, ESBENSEN, GARDLUND qui sont persuadés de l'inefficacité de la méthode.

physe des petits possède des propriétés différentes de celle des adultes.

Il y aurait d'ailleurs une expérimentation des plus intéressantes qui consisterait à comparer la puissance des différents extraits obtenus à partir de sujets d'âge très variable.

Pour conclure sur cette question de l'accouchement provoqué, on peut dire avec M. Vignes : « L'hypophyse se montre en général impuissante : les exceptions sont rares, et se voient seulement quand on emploie de fortes doses, et lorsqu'on arrive près du terme de la gestation, comme si pour agir cette substance avait besoin d'une certaine maturité de la fibre utérine ».

Il y a donc là une constatation rassurante. L'hypophyse ne risque pas d'entrer dans l'arsenal des abortifs, qui reste heureusement bien pauvre, au point de vue médicamenteux au moins.

L'HYPOPHYSE PENDANT LE TRAVAIL

Nous considérons deux cas :

- 1° Avant la dilatation complète;
- 2° Après la dilatation complète.

I. — *Avant la dilatation complète.*

Il s'est trouvé des gens pour essayer l'hypophyse dès les premiers moments du travail, tentant ainsi de tirer le maximum d'un produit grâce auquel ils espéraient pouvoir obtenir des accouchements très rapides.

Actuellement, les partisans de son emploi très précoce ne sont certainement pas nombreux.

Bubis, qui, nous l'avons vu, la conseille pour déclencher le travail, est de ceux qui la considèrent aussi comme pouvant être utilisée à tous les temps du travail.

Hendley la réserve aux dilatations interminables.

D'autres encore la croient utile. Peut-être existe-t-il toutefois quelques indications.

La rupture prématurée des membranes; on éviterait ainsi le « travail à sec » qui est souvent extrêmement long;

Les hémorragies par insertion vicieuse du placenta; afin d'activer la dilatation du col (Lipkis, Vogt);

Les hémorragies rétro-placentaires (Kidd) (1).

La première question qui se pose est de savoir si l'hypophyse agit réellement à cette période.

Il est conforme à ce que nous savons de l'action de l'extrait sur l'utérus en travail, de croire que l'hypophyse ne doit pas être indifférente et que ce n'est pas sans résultat qu'elle renforce les contractions utérines.

Cependant son action est contestée par certains auteurs (Rowland, Stöffen).

(1) De Lee conteste ces deux dernières indications : la première parce que le segment inférieur est mince et risquerait de se déchirer; la seconde, parce que l'on court de grands risques de rupture utérine.

Mais alors cette action est-elle salutaire ?

C'est là que la question se pose sous sa forme la plus importante : ne pas agir, en effet, ne serait pas bien grave; avant tout, il ne faut pas nuire.

Or ce que nous savons de la contraction utérine et de ses modifications par rapport au tonus, nous permet de supposer que l'action n'est pas innocente. L'utérus, se contractant avec énergie, lutte contre le col qui, surtout lorsqu'il s'agit d'une primipare, ne peut se laisser forcer immédiatement.

La présentation agit sur le col, vraisemblablement comme le fait un instrument de dilatation artificielle trop rapide, et un nouvel élément de contracture s'ajoute ainsi à celui qui résulte de la tonicité exagérée par l'extrait.

On est donc dans les meilleures conditions pour avoir un utérus tétanisé : bien heureux encore s'il ne se rompt pas.

Quoiqu'il en soit, l'enfant souffrira fatalement et c'est dans ces cas que l'on aura le plus de chance d'avoir un enfant mort.

Aussi, sauf peut-être l'existence d'une atonie primitive très marquée, la pituitrine semble avoir peu d'indication dans la période de dilatation.

Elle devrait, en tous cas, être utilisée à doses très minimales ($1/4$ à $1/3$ de cc.) et très prudemment.

II. — Quand la dilatation est complète.

C'est la période où l'emploi de l'hypophyse suscite le moins de critiques : c'est à ce moment qu'elle est le

plus généralement utilisée. Toutefois ses partisans, qui réclament d'ailleurs des restrictions importantes à son emploi, ne forment peut-être pas à l'heure actuelle une majorité appréciable.

Quels sont les motifs invoqués pour s'en servir ?

Le désir d'abréger l'accouchement est évidemment à lui seul insuffisant.

Certains ont pensé que l'on pouvait l'utiliser systématiquement dès la dilatation complète : ils sont à peu près unanimement réprouvés.

Il faut donc une raison plus sérieuse. Ce sera la longueur excessive de la période d'expulsion : même (et peut-être surtout) lorsque l'enfant ne souffre pas, on peut espérer éviter une application de forceps (1).

Dans les états fébriles, où l'on désire terminer rapidement et sans intervention intra-utérine.

Dans les cardiopathies quelquefois; la pituitrine soutiendra le cœur en même temps qu'elle agira sur le muscle utérin.

Dans les grossesses gémellaires, après la sortie du premier jumeau, bien que l'on ait cité des cas où elle aurait fait refermer l'utérus (2).

Mais, en pratique, c'est essentiellement quand la tête est bien descendue et appuyée sur le périnée, quand

(1) En réalité les indications des deux remèdes ne peuvent être mises en balance. Bien plus, on doit toujours être prêt après l'injection à extraire rapidement l'enfant au moindre signe de souffrance.

(2) Karl Heil.

la rotation est faite que l'on peut donner de l'hypophyse : les risques seront ainsi réduits au minimum, et les effets seront bons dans un grand nombre de cas.

Il existe des contre-indications formelles.

La primiparité en serait une : il semble en effet que la fibre utérine de la multipare, plus riche en myofibrilles, mais surtout mieux striée, réagisse beaucoup moins facilement vers la contracture que celle de la primipare.

L'existence d'accouchements antérieurs pénibles doit toujours rendre très prudent. Elle incitera surtout à examiner très soigneusement le bassin.

Or celui-ci, lorsqu'il n'est que peu touché, serait pour certains une indication de pituitrine.

En réalité, s'il y a lieu de craindre que la tête et le bassin soient disproportionnés, la sagesse sera de s'abstenir, et un bassin vraiment vicié est la plus absolue des contre-indications.

Les présentations autres que le sommet sont aussi des contre-indications.

On a essayé la pituitrine dans les présentations du siège. Bubis dit avoir obtenu de bons résultats.

L'avis contraire semble cependant plus répandu : M. Le Lorier cite trois cas où il fut appelé auprès de femmes ayant une présentation du siège, et à qui l'on avait fait de la pituitrine. Il eut beaucoup de mal à pratiquer l'extraction.

Les présentations élevées, sans obstacle appréciable,

doivent faire redouter l'hypertonie et il vaut mieux ne pas faire d'hypophyse.

Les néphrites (sans toutefois s'inquiéter des albuminuries légères), l'éclampsie, sont aussi des contre-indications.

Quand un sommet est mal fléchi, certains auteurs considèrent (tel M. Démelin) que l'hypophyse risquerait seulement de provoquer des accidents : peut-être cependant, sous l'influence de contractions plus fortes, la tête est-elle susceptible de se fléchir mieux. En tout cas cet emploi ne sera pas exempt de danger.

L'Indication par excellence de l'hypophyse.

C'est l'insuffisance vraie des contractions utérines, ce que l'on appelle l'inertie vraie, c'est-à-dire un état d'hypotonie ou d'atonie du muscle utérin.

Cette atonie peut exister dès le début du travail, nous en donnerons une observation.

OBSERVATION N° 270

La femme est une deuxième pare, qui la première fois déjà, avait présenté les caractères de l'inertie vraie, inertie qui avait déterminé une application de forceps.

La deuxième grossesse commença peu après cet accouchement et évolua normalement jusqu'à terme.

30 mars. — 5 h. matin : La femme perd les eaux.

10 h. matin : Il existe de bonnes douleurs, la dilatation est de 5 francs. La tête est en O. I. G. A. bien fléchie.

31 mars. — La dilatation est identique, les douleurs pratiquement nulles. L'utérus est mou.

1^{er} avril. — 12 h. : Les douleurs se réveillent.

13 h. 40 : La dilatation est complète.

14 h. 5 : Bien qu'il y ait quelques douleurs d'expulsion, guidé surtout par le souvenir de la première grossesse, on se décide à faire 1 cc. d'hypophyse.

14 h. 25 : Naissance d'un enfant vivant, pesant 4.030 grs.

Voici donc un cas d'inertie primitive ou du moins très précoce de l'utérus (le travail a duré près de 60 heures jusqu'à la dilatation complète) dans lequel l'hypophyse a donné un résultat très favorable.

Ou bien cette atonie peut apparaître plus tardivement, seulement à la période d'expulsion. Tel est le cas suivant :

OBSERVATION N° 322

La femme est une primipare de 28 ans qui présente les différentes caractéristiques du syndrome vagotonique : constipée habituelle et qui a présenté de nombreuses crises d'asthme, et de plus, pendant la grossesse, des crises d'hyrorrhée nasale.

2 novembre. — Premières douleurs à 14 heures.

3 novembre. — Contractions très peu douloureuses, très courtes (10 secondes), très espacées.

4 novembre. — 21 heures : Dilatation 5 francs.

2 heures : Dilatation petite paume.

6 heures : Dilatation grande paume.

8 heures : Dilatation complète.

8 h. 50 : On pratique la rupture de la poche des eaux, les douleurs sont insignifiantes, la malade ne pousse pas. On fait une injection de 1/3 de cc. d'hypophyse. Les douleurs deviennent énergiques et les pauses manifestement moins tranquilles,

9 h. 40 : La tête qui était en O. I. D. P. est maintenant en transverse.

10 h. 5 : Les douleurs s'arrêtent à nouveau; on fait une deuxième injection de $\frac{1}{3}$ de cc. d'hypophyse.

10 h. 45 : Accouchement d'un enfant de 3.400 gr.

C'est encore un succès démonstratif en faveur de l'hypophyse.

Mais à propos de l'inertie utérine dans un travail de longue durée, se pose la question de « l'utérus fatigué ».

Rowland dit que l'hypophyse n'agit que sur un utérus non fatigué.

Schulze écrit : un utérus paresseux appelle la stimulation, un utérus fatigué appelle le repos.

Gardlund : il n'est pas bon d'user de pituitrine quand l'utérus est en atonie complète, assoupi, surmené. C'est alors que l'on voit survenir des contractions téτανiformes.

Or cette question de l'utérus fatigué est en réalité mal posée.

M. Vignes écrit en effet : « Le mot fatigue appelle une réflexion, car il y a deux sortes de fatigue. Il y a des femmes qui sont épuisées par le travail. Leurs souffrances sont continuelles, il n'y a pour ainsi dire pas de pause entre les douleurs : ces femmes sont des contracturées, l'extrait hypophysaire est dangereux chez elles. Au contraire, il en est d'autres dont le travail s'est prolongé avec des contractions faibles et insuffisantes, elles sont fatiguées et s'endorment entre les contractions parce que l'affaire a traîné. Il y a

chez elles fatigue générale et pas de fatigue locale. Si l'on croit devoir employer l'extrait hypophysaire chez ces femmes, il n'y a pas de contre-indication du fait de cet état ».

Toute la question, dans le diagnostic des indications, reviendra donc à savoir reconnaître l'inertie vraie, à la distinguer de cette fausse inertie secondaire : la chose est quelquefois moins évidente qu'il n'apparaît, mais un examen méthodique assez prolongé renseignera sur le type de contraction et permettra de choisir la médication appropriée.

Nous avons dit déjà que la contracture avait peut-être trouvé elle aussi sa médication dans la quinine.

Les résultats favorables de l'extrait d'hypophyse.

Ils sont innombrables. Nos deux observations sont à compter parmi ces succès.

Il est des cas dans lequel l'effet est si rapide qu'il est même assez effrayant (tel un cas rapporté par M. Commandeur).

Après deux injections, pourtant raisonnablement espacées, M. Audebert a observé un accouchement en avalanche, dû sans doute à un effet cumulatif.

Des insuccès nombreux sont enregistrés cependant.

Nous avons étudié la variabilité des effets au point de vue physiologique.

En clinique cette variabilité est considérable et déroutera forcément. De l'inactivité absolue jusqu'à la

« tempête de contraction », tous les intermédiaires peuvent se voir.

L'inconstance des effets est admise par tous les auteurs.

Ce peut être une insuffisance d'effets : certaines femmes paraissent ne réagir aucunement, même à doses assez fortes ou à doses répétées.

Ce peut être, au contraire, un effet trop puissant. Nous retrouverons là, la question de la contracture. Celle-ci est niée cependant par certains auteurs.

Doler sur 1.000 cas n'a jamais eu d'utérus en sablier.

Esbensen prétend que la tétanisation n'existe pas.

Tassius n'a jamais observé de contracture.

Mendels pense que l'hypophyse ne peut jamais nuire. Malgré ces affirmations, la tétanisation est malheureusement un fait que l'on constate fréquemment.

Elle peut n'avoir que des inconvénients légers, tel le cas suivant.

OBSERVATION N° 271

Hypophyse à la période d'expulsion.

Gêne à l'extraction des épaules après pituitrine.

Chez une deuxième pare, chez qui le travail traîne, on fait à dilatation complète, une injection de 1 cc. d'extrait d'hypophyse.

Vingt minutes après l'enfant vivant est expulsé, — le dégagement de la tête s'effectue normalement, — le dégagement des épaules est très difficile.

La question se pose de savoir si le volume de l'enfant, qui pesait 4.750 gr., fut la seule cause de la difficulté ou

si un léger degré de contracture utérine n'était pas surajouté.

Nous pencherions volontiers vers cette hypothèse.

Dangers de l'hypophyse.

Mais surtout elle peut être cause d'accidents graves. Nous citerons seulement :

Les enfants morts;

Les déchirures périnéales;

Les ruptures utérines, qui semblent être déjà en nombre terrifiant.

Nous n'entrerons pas dans le détail de ces accidents, dont la littérature contemporaine regorge.

Dans quelle mesure ils sont évitables par une administration faite à bon escient, en s'entourant de toutes les précautions que nous avons signalées, c'est ce qu'il est encore bien difficile de préciser.

L'HYPOPHYSE PENDANT LA DÉLIVRANCE

Il est logique que la pituitrine ait trouvé aussi des applications dans les suites immédiates de la sortie de l'enfant.

Si elle lutte efficacement contre l'inertie du travail, elle doit pouvoir aussi lutter contre l'inertie de la période de délivrance, et contre les accidents : les hémorragies, le retard de décollement et l'expulsion du délivre.

Voyons d'abord comment retentit l'hypophyse utilisée pour la période d'expulsion, sur la période de délivrance.

Il semble bien que son effet ne soit pas négligeable : c'est ainsi que Hendley, Rowland, Esbensen considèrent que les femmes qui ont reçu de l'hypophyse à la fin du travail, perdent moins de sang que les autres au moment de la délivrance, et que la délivrance est en général plus rapide : l'inertie est exceptionnelle.

Mais beaucoup d'auteurs l'ont utilisée pour obtenir cette délivrance, et cela dans des conditions un peu variables (1).

Hamilton conseille d'employer l'hypophyse pour la délivrance plutôt que comme ocytocique.

Ryder l'injecte au début de la période de délivrance; sur 100 cas il n'a pas un insuccès : 25 fois le placenta est venu tout seul. La perte de sang a été faible.

Bubis, Stöffen, Bertolini, Vogt aident volontiers la délivrance au moyen de l'extrait pituitaire.

Tofte l'utilise après échec de manœuvre de Crédé.

Nous citerons deux observations, qui furent d'ailleurs des échecs :

OBSERVATION N° 205

Il s'agit d'une quatrième pare, dont seule la première grossesse fut normale; le travail marche bien et vite.

7 janvier 1922. — A 3 h. 45 : Naissance d'une fille, pesant 2.770 gr.

A 4 heures : Les premières douleurs de la délivrance apparaissent, puis se succèdent normalement, sans aucun

(1) Rappelons que l'hypophyse agit aussi sur le muscle vésical et qu'elle a été proposée contre la rétention d'urine suite de couches.

signe de descente du placenta. Une hémorragie assez notable se produit.

A 5 heures : Il n'y a aucune modification, on décide de tenter l'effet de la pituitrine et on en injecte 1 cc.

Dans les minutes qui suivent, les douleurs sont nettement renforcées, le placenta ne se décolle toujours pas. On pratique alors la délivrance artificielle.

Il y avait lieu de craindre que l'utérus fortement contracté ne fasse obstacle à l'introduction de la main. Contrairement à cette crainte, l'introduction de la main fut très facile : l'utérus était bien calibré, il n'existait aucun anneau; les parois étaient fermes et régulières.

Si le placenta ne descendait toujours pas, c'est qu'il existait des adhérences (1) vraies qui furent facilement vaincues.

Les suites furent simples.

Nous tirerons de cette observation les conclusions suivantes : L'hypophyse, qui est, comme nous l'avons dit, fréquemment un agent de contracture, n'a dans cette observation aucunement modifié, dans ce sens, la paroi utérine et n'a provoqué que des contractions

(1) On sait que d'après les théories de Démelin, exposées dans la thèse de Troussel, les adhérences vraies de placenta seraient toujours dues à un curetage antérieur. Il existait en effet, dans ce cas, deux antécédents de curetage.

A la deuxième grossesse, le diagnostic de fausse-couche ayant été fait par un accoucheur réputé, celui-ci pratiqua deux curetages (il s'agissait en réalité d'une grossesse extra-utérine, qui ayant été montrée vers le 5^e mois à M. le Professeur Lecène fut diagnostiquée et opérée par lui).

La troisième grossesse se termina par un avortement précoce : un nouveau curetage fut pratiqué.

plus fortes, insuffisantes toutefois pour décoller un placenta adhérent.

Il semble donc bien qu'il y ait une différence à faire entre l'effet de la pituitrine sur un utérus contenant encore l'enfant et l'utérus ne contenant plus que le placenta. Dans ce dernier cas, en effet, la contractilité a dû subir une modification telle que la réaction tétanisante n'a plus tendance à se produire.

OBSERVATION N° 275

Cette femme avait dû, à son premier accouchement, subir une délivrance artificielle, car, trois heures après la sortie de l'enfant, aucune contraction n'était apparue.

Pour sa deuxième gestation, l'accouchement se fit de façon normale :

Expulsion d'un enfant vivant à 16 h. 10.

A 17 h. 10 il ne s'est produit aucune contraction douloureuse.

On injecte 1 cc. de pituitrine qui ne détermine aucune réaction appréciable.

A 17 h. 30 il n'y a aucune progression dans le sens de la délivrance. On se décide à pratiquer celle-ci par expression forte associée à la traction sur le cordon.

Dans le premier cas, il semble bien que l'hypophyse ait agi, mais elle se heurtait à des difficultés insurmontables.

Le deuxième cas est un échec pur, comme nous avons dit qu'il s'en produisait souvent à la période de travail.

Donc, ici non plus, nous ne trouvons pas un effet constant, mais du moins les dangers sont faibles sinon

nuls (1), et il ne peut y avoir contre cet emploi secondaire les mêmes objections qui s'élèvent contre son emploi pendant le travail.

(1) Notons que l'extrait hypophysaire peut, pendant la période de délivrance, participer à quelques-uns des inconvénients de l'ergot; même quand l'utérus est vide, il risquerait de faire fermer le col et de gêner l'écoulement normal du sang et des débris qui doivent s'évacuer.

CONCLUSIONS

1° Tous les efforts faits pour isoler le principe actif de l'hypophyse sous forme d'un corps chimiquement défini, n'ont encore abouti à aucun résultat certain.

Le principe isolé se rapproche beaucoup par son action ocytocique de l'histamine, mais ne peut lui être identifié.

Par d'autres caractères, il ressemble aussi à l'adrénaline.

Il semble qu'il contienne une substance voisine de ces deux corps, mais cependant différente.

2° L'action de l'extrait hypophysaire sur l'utérus se fait dans un sens toujours le même : augmentation du tonus et des contractions.

Cependant cette action est susceptible de grandes variations :

Les unes tiennent à la préparation utilisée.

Les autres à la réaction individuelle, sans doute à des conditions humorales encore mal définies.

Mais surtout à l'état de la musculature utérine au moment où est pratiquée l'injection.

3° L'extrait hypophysaire ne peut être considéré comme abortif : il ne peut déterminer la mise en train du travail, (et cela à des doses souvent considérables), que très près du terme. Pour obtenir un résultat dans ces conditions, on est souvent obligé de lui associer des moyens mécaniques : bougies, ballons.

4° Il ne faut pas chercher à abréger systématiquement la durée du travail.

Pendant le travail, l'extrait hypophysaire a des effets inconstants, souvent il est inactif, mais surtout il est souvent dangereux.

Son emploi rencontre des contre-indications nombreuses. On ne l'emploiera jamais si le bassin est rétréci, jamais non plus dans les présentations autres que le sommet. La femme sera de préférence une multipare. Le travail sera déjà assez avancé, la dilatation aux environs de 5 francs au moins.

Si ces conditions favorables sont réunies, il reste à chercher le critérium de cet emploi dans l'état de la musculature utérine.

L'hypertonie le contre-indique formellement;

La tonicité normale ne justifie pas son emploi;

C'est l'atonie utérine vraie qui pourra fournir l'indication essentielle de s'en servir.

A l'hypophyse, médicament de l'utérus trop mou, il y aurait peut-être lieu d'opposer la quinine, médicament de l'utérus trop dur.

5° L'extrait hypophysaire pendant la délivrance est évidemment moins dangereux, ses effets paraissent, dans l'ensemble, favorables. Mais ils sont là encore très inconstants.

VU: Bon à imprimer :
Le Président de Thèse,
COUVELAIRE.

VU et PERMIS d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
APPELL.

VU
Le Doyen,
ROGER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABEL et KUBOTA. — Sur la présence de l'histamine dans l'hypophyse et dans d'autres tissus de l'organisme. *Journ. of Pharmac. and Experim. Therapeut.*, Baltimore, 1919, XIII, page 243.
- ABEL et MACHT. — Histamine et pituitrine. *Journ. of Pharmac. and Experim. Therapeut.*, 1919, XIV, page 279.
- ABEL et NAGAYAMA. — Présence d'histamine dans la glande pituitaire. *Journ. of Pharmac. and Experim. Therapeut.*, 1919, XV, page 347.
- ABEL, PINCOFFS et ROULLIER. — Présence d'albumoses dans les tissus. *Amer. Journal Physiol.*, 1917, XLIV, page 320.
- ABEL et ROULLIER. — Relations de l'extrait de l'infundibulum de l'hypophyse avec l'histamine. *Journ. of Pharmac. and Experim. Therapeut.*, 1922, XX, page 65.
- ASTIER. — Contribution à l'étude du système nerveux utérin. *Thèse de Lyon*, 1919.
- AUDEBERT. — *Soc. d'Obst. et de Gyn. de Toulouse*, Séance du 23 novembre 1921.
- BALARD. — *Soc. d'Obst. et de Gyn. de Bordeaux*, Séance du 8 mars 1921.
- BALLANTYNE et BROWNE. — Foetal Post Maturity and prolongation of pregnancy. *J. of Obst. and Gyn. of the British Empire*, 1922.

- BERTOLONI. — L'opothérapie hypophysaire en obstétrique. *Folia gyn.*, Pavie, 1914, IX, page 147.
- BLAIR BELL. — Difficultés obstétricales communes et souvent méconnues. *Brithish Medical Journal*, 8 octobre 1921, page 3171.
- BUBIS. — Petites doses de pituitrine en obstétrique. *Surgery, Gyn. and Obst.*, 1915, XXI, page 657.
- COW. — Histamine et pituitrine. *Journ. of Pharmac. and Experim. Therapeut.*, 1919, XIV, page 275.
- DALE et DUDLEY. — Principe actif de la pituitrine et histamine. *Journ. of Pharmac. and Experim. Therapeut.*, 1920, XVIII, page 27.
- DE LEE. — *Annuaire*.
- DELESTRE. — De l'emploi de l'hypophyse au cours du travail chez la primipare. *Gaz. des Hôpitaux*, 17 janv. 1921, page 69.
- DEMLIN. — Considérations pathogéniques et cliniques à propos des indications banales du forceps. *Bull. Médical*, 23 août 1922.
- DOLER. — L'extrait pituitaire en obstétrique. *J. of Oklahoma State Assoc.*, 1920, XIII, page 164.
- DUDLEY. — Quelques observations sur les principes actifs de l'hypophyse. *Journ. of Pharmac. and Experim. Therapeut.*, 1919, XIV, page 295.
- ENGELAND et KUTSCHER. — Propriétés physiologiques des extraits hypophysaires. *Ztschr. für Biologie*, 1912, LVII, page 527.
- ESBENSEN. — Extraits pituitaires en obstétrique. *Ugeskr. f. Laeger*, Copenhague, 9 avril 1914, page 635.
- FAUGÈRE. — *Soc. d'Obst. et de Gyn. de Bordeaux*, Séance du 8 mars 1921, page 1182.
- FENGER et HULL. — Etudes sur la séparation des extraits du lobe postérieur d'hypophyse. *J. of Biolog. Chem.*, 1920, XLII, page 153.
- FRANKL-HOCHWART et FRÖHLICH. — Action de l'hypo-

- physe sur le système nerveux sympathique et autonome. *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, 1910, LIII, page 347.
- FRÖHLICH et PICK. — Contribution à l'action des préparations d'hypophyse. *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, 1913, LXXIV, page 92.
- FÜHNER. — Sur les substances actives isolées de l'hypophyse. *Deut. Med. Wchnschr.*, 1913, XXXIX, page 491.
- Action de la pituitrine et de l'histamine sur l'utérus isolé. *Therap. Monatschr.*, 1913, XXVII, page 202.
- Recherches pharmacologiques sur le lobe post. d'hypophyse. *Ztschr. ges. exp. Medizin.*, 1913, I, page 397.
- GALLIE et SCOTT. — La provocation du travail par les extraits pituitaires. *Canad. med. monthly*, 1920, IV, page 143.
- GARDLUND. — L'extrait hypophysaire comme ocytocique. *Arch. f. Gyn.*, 1914, CI, page 543.
- GUGGENHEIM. — Considérations sur les principes actifs de l'hypophyse. *Biochem. Ztschr.*, 1914, LXV, page 189.
- GUNN. — Action de certains médicaments sur l'utérus humain. *Proceed. of the Royal Soc.*, 1914, LXXXVII, page 551.
- HANKE et KÆSSLER. — L'histamine est-elle un constituant normal de la pituitrine ? *J. of Biolog. Chem.*, 1920, XLIII, page 557.
- HENDLEY. — A propos de 60 cas de pituitrine pendant le travail. *British Med. Journ.*, 1914, I, page 906.
- HOUSSAY. — *L'action physiologique des extraits d'hypophyse*. Buenos-Ayres, 1918.
- JACKSON et MILLS. — Recherches expérimentales sur les propriétés pharmacologiques des préparations commerciales d'hypophyse et comparaison avec l'histamine. *J. of Laborat. and Clinical Medic.*, Saint-Louis, 1919, V, page 1.
- KOCHMANN. — Dosage des solutions de pituitrine. *Ztschr. f. physiol. Chem.*, 1921, CXV, page 305.

- KOUWER. — Emploi de la pituitrine pendant le travail.
Vox Medicorum, Utrecht, 1921, XXI, page 129.
- LE LORIER. — *Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, Séance du 23 mai 1921, page 268.
- LIPKIS. — Valeur de l'hypophyse dans l'avortement et dans le placenta prævia. *Northw. Med. Seattle*, 1918, XVII.
- MEISTER, LUCIUS, BRUNING. — *Hœchst a/Main*.
- MENDELS. — Emploi de la pituitrine en obstétrique. *Vox Medicorum*, 1921, XXI, page 154.
- OGATA. — Adrénaline et pituitrine : leur action sur l'utérus isolé. *J. of Pharmac. and Experim. Therapeut.*, 1921, XVIII, page 185.
- PARISOT et MATHIEU. — Les substances actives du lobe postérieur de l'hypophyse. *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1914, LXXVI, page 225.
- Variabilité d'activité des extraits hypophysaires. *Journ. de physiologie et de pathologie générale*, 1920, XVIII, page 1182.
- PORAK. — Etudes physiologiques sur l'action des extraits hypophysaires hypotenseurs. *Gazette des Hôpitaux*, 17 sept. 1921.
- POULIOT. — *Les extraits hypophysaires en obstétrique et en gynécologie*, Paris 1920.
- RIVIÈRE. — *Soc. d'Obst. et de Gyn. de Bordeaux*, Séance du 8 mars 1921.
- ROWLAND. — Observations sur l'extrait pituitaire en obstétrique. *Southern Medical Journal*, 1915, VIII, page 394.
- RUCKER. — Action des ecboliques communs. *Amer. journ. of Obst. and Gyn.*, févr. 1922, page 134.
- RUCKER et HASKELL. — Dangers de l'extrait pituitaire. *J. of the Amer. Medic. Assoc.*, 21 mai 1921, page 1390.
- RYDER. — Action de la pituitrine au début de la délivrance. *Amer. J. of Obst.*, juillet 1921, page 61.

- SCHAFER. — *Les glandes à sécrétion interne*. Traduction Guy Laroche et Richard, Paris 1921.
- SCHMIDT et MAY. — Sur la dérivation possible du principe actif du lobe postérieur de l'hypophyse à partir d'une substance secrétée par le lobe antérieur. *J. of Laborat. and Clinical Medicine*, 1917, II, page 708.
- STERN et PEYROT. — Critique expérimentale du dosage biologique de la pituitrine. *C. R. de la Soc. biologique de Paris*, 1921, LXXXV, page 804.
- TASSIUS. — Sur la contraction utérine. *Arch. f. Gynaek.*, 1914, CI, page 513.
- TATE. — Standardisation de la pituitrine. *Pharmac. Journ.*, 1921, II, page 268.
- TRENDELENBURG et BORGMANN. — Titrage des extraits hypophysaires. *Biochem. Ztschr.*, 1920, CVI, page 239.
- VAN DEN BERGH. — Emploi de la pituitrine en obstétrique. *Vox Medicorum*, 1921, page 153.
- VIGNES. — La contraction utérine pendant la parturition. *Progrès Médical*, 27 mai 1922.
- *Physiologie obstétricale*, Paris 1923.
- VOGELSBERGER. — Production de l'accouchement à terme et avant terme par la galvanisation associée à la pituitrine. *Arch. f. Gynaek.*, 1913, LII, page 60.
- VOGT. — A propos de 7.600 cas de pituitrine. *Ztschr. f. Geb. und Gynaek.*, 1915, LXXVI, page 746.
- WRIGHT. — Ergot, quinine et pituitrine. *J. of Canad. Medical Assoc.*, Montréal, 1922, XII, page 383.
- YUTAKA SAITO. — Etudes sur le principe actif de l'extrait hypophysaire. *Sel-I-Kway Journal*, août 1921, page 4.
- Sur les principes actifs du corps pituitaire. *Sel-I-Kway Journal*, décembre 1921, page 1.

